

■ 써티칸정 (에베로리무스) - 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg, 1.0mg

Certican® tablet (*everolimus*)

▶ 원료약품의 분량

써티칸정 0.25 mg : 이 약 1 정(80mg) 중

- 유효성분 : 에베로리무스(별규) 0.25 mg
- 첨 가 제 : 유당수화물, 히프로멜로오스2910, 부틸히드록시톨루엔, 무수유당, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈

써티칸정 0.5 mg : 이 약 1정(125 mg) 중

- 유효성분 : 에베로리무스(별규) 0.50 mg
- 첨 가 제 : 유당수화물, 히프로멜로오스2910, 부틸히드록시톨루엔, 무수유당, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈

써티칸정 0.75 mg : 이 약 1정(187.5 mg) 중

- 유효성분 : 에베로리무스(별규) 0.75 mg
- 첨 가 제 : 유당수화물, 히프로멜로오스2910, 부틸히드록시톨루엔, 무수유당, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈

써티칸정 1.0 mg : 이 약 1정(250 mg) 중

- 유효성분 : 에베로리무스(별규) 1.0 mg
- 첨 가 제 : 유당수화물, 히프로멜로오스2910, 부틸히드록시톨루엔, 무수유당, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈

▶ 성상

0.25mg : 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "C", 다른 한쪽면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제

0.5mg : 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "CH", 다른 한쪽면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제

0.75mg : 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "CL", 다른 한쪽면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제

1.0mg : 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "CU", 다른 한쪽면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제

▶ 효능·효과

신장 및 심장 이식

경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 이식 거부 반응의 예방. 신장 및 심장 이식에서 사용 시 이 약은 마이크로에멀전 제형의 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용하여 투여한다.

간이식

간 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 이식 거부 반응의 예방. 간 이식에서 사용 시, 이 약은 타크로리무스 및 코르티코스테로이드와 병용해서 투여한다.

용법·용량

- 이 약의 투여는 장기이식후의 면역억제요법을 실시한 경험이 있으며 에베로리무스의 전체 혈중농도모니터링을 실시할 수 있는 의사에 의해서만 개시, 유지되어야 한다.
이 약은 마이크로에멀전 제형의 사이클로스포린과 코르티코스테로이드 또는 타크로리무스와 코르티코스테로이드를 병용투여한다. 이 약과 사이클로스포린과의 장기간 병용투여에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며 환자의 임상적 반응을 고려하여 사이클로스포린의 용량을 감소시킬 필요가 있다.

성인 :

이 약은 신장과 심장이식 환자에게 이식 후 가능한 빠른 시간 내에 초기용량으로 1 회 0.75mg 을 1 일 2 회 경구투여(1 일 총 1.5mg) 한다. 간 이식 환자에게 이식 후 약 4 주째에 초회 용량으로 1.0mg 을 1 일 2 회(1 일 총 2.0mg) 경구 투여한다.

이 약의 1 일 용량은 항상 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 1 일 2 회 분할 투여 되어야 하며, 마이크로에멀전 제형의 사이클로스포린 또는 타크로리무스와 병용투여 한다. 이 약은 경구투여용으로만 사용한다. 이 약은 물과 함께 한꺼번에 삼켜야 하며, 투여 전에 분쇄해서는 안된다.

이 약을 투여받은 환자의 혈중농도, 내약성, 환자 개인반응, 병용약물의 변화, 임상상황에 따라 용량이 조정될 수 있다. 용량조정은 4-5 일 간격으로 이루어질 수 있다.

신장이식 환자에게 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 미코페놀레이트 모페틸(MMF)을 대조로 한 2 개의 임상시험[시험 B201(N=588) ; 시험 B251 (N=583)]이 실시되었다. 2 개의 임상시험에서 이식 후 6 개월 때 유효성 실패율(생검으로 입증된 급성거부반응, 이식소실 및 사망, 이식소실, 사망, 추적실패율)은 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)에서 대조약(미코페놀레이트 모페틸, MMF) 투여군과 대등한 유효성을 나타내었고, 12 개월 때 측정된 이식소실, 사망, 추적실패율은 3.0mg/day 투여군에서 대조약(MMF) 투여군과 대등한 효과를 나타내었으나, 한 개의 임상시험(시험 B251)에서 1.5mg/day 투여군의 12 개월 때 측정된 이식소실, 사망, 추적실패율은 대조약보다 유의하게 높았다. 신장이식 환자에서 에베로리무스 3.0mg/day 투여 시 1.5mg/day 용량에 대한 효력의 이점은 확립되지 않았으며 에베로리무스 3.0mg/day 을 투여 받은 환자에서는 1.5mg/day 및 MMF 를 투여 받은 환자보다 내약성이 좋지 않았다.

심장이식 환자를 대상으로 아자치오프린을(AZA)을 대조로 하여 실시된 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 임상시험(N=634)에서, 1 차 유효성 평가변수[이식 후 6 개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응, 혈액학적 요소(hemodynamic compromise)와

관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)이 대조약(아자치오프린, AZA) 투여군보다 우월함을 입증하였으나, 이식 후 6 개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응을 제외한 유효성 평가변수[혈역학적 요소(hemodynamic compromise)와 관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서는 대조군과 유사한 결과를 나타내었다. 심장이식 환자에서 에베로리무스 1.5mg/day 투여군보다 3.0mg/day 용량 투여군에서 효력의 이점이 있었으나 에베로리무스 3.0mg/day 을 투여받은 환자에서는 1.5mg/day 및 아자치오프린을 투여받은 환자보다 내약성이 좋지 않았다(사용상의 주의사항 참조).

▪ **18 세 미만의 소아 :**

이 약은 18 세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

▪ **노인환자(65 세 이상) :** 65 세 이상의 환자에서의 임상경험이 제한적이긴 하지만, 65-70 세 이상의 환자에서의 에베로리무스의 약동학에 있어서 건강한 성인 환자와 명백한 차이는 없다.

▪ **신기능장애환자 :**

용량조정이 요구되지 않는다.

▪ **간기능장애환자 :**

간기능장애 환자에서는 에베로리무스의 전혈 중 최저 농도를 면밀히 모니터링 해야 한다. 경증의 간기능장애 환자(Child-Pugh Class A)에서 용량은 정상 용량의 약 2/3 로 감량되어야 한다. 중등도 간기능장애 환자(Child-Pugh B)에게 투여할 때는 정상 용량의 약 1/2 까지 감량해야 하며 중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh C)에게 투여할 때는 정상 용량의 약 1/3 까지 감량해야 한다. 이후 용량은 치료적 약물 모니터링을 통해 조절하여야 한다. 감량할 때는 아래 표를 참조하여 가장 근접한 함량의 정제로 투약이 가능하도록 한다.

<간기능 장애 환자에게 투여 시 이 약 용량의 감량>

| | 간기능 정상 | 경증 간기능 장애 (Child-Pugh A) | 중등도 간기능 장애 (Child-Pugh B) | 중증 간기능 장애 (Child-Pugh C) |
|------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 신장 및 심장 이식 | 1 일 2 회 0.75 mg | 1 일 2 회 0.5 mg | 1 일 2 회 0.5 mg | 1 일 2 회 0.25 mg |
| 간 이식 | 1 일 2 회 1 mg | 1 일 2 회 0.75 mg | 1 일 2 회 0.5 mg | 1 일 2 회 0.5 mg |

치료약물모니터링 :

에베로리무스의 전혈 중 치료약물농도에 대한 정기적인 모니터링이 요구된다. 노출-효능 및 노출-안전성 분석결과에 근거하여, 에베로리무스의 전혈 중 최저 농도(trough concentration)가

3.0ng/ml 이상인 환자는 3.0ng/ml 미만의 혈중 최저농도를 보이는 환자에 비해 신장, 심장, 간이식 모두에서 생검으로 확인된 급성 거부반응의 발생률이 더 낮은 것으로 확인되었다. 치료범위의 상한치는 8ng/ml 로 권장되며 12ng/ml 를 초과하는 농도에 대해서는 연구되지 않았다. 에베로리무스에 대한 권장 혈중농도 범위는 크로마토그래프법(chromatographic method)에 근거를 두고 있다.

간기능 장애환자에서 강력한 CYP3A4 유도제와 저해제를 병용투여하는 동안에 이 약의 처방이 변경되고/거나 사이클로스포린의 용량이 현저하게 감소될 경우 에베로리무스의 혈중농도를 모니터링하는 것은 특히 중요하다.

이 약에 대한 최적의 용량조정은 이전 투여용량 변경 후 4-5 일 이후 얻어진 혈중최저농도(trough concentration)에 근거하여야 한다. 사이클로스포린은 에베로리무스와 상호작용이 있으며 결과적으로 사이클로스포린의 노출이 현저하게 감소될 경우(예, 혈중최저농도 < 50ng/ml) 에베로리무스의 농도는 감소될 수 있다.

이 약의 용량을 조정하는데 치료적 약물 모니터링(Therapeutic Drug Monitoring)만을 바탕으로해서는 안되며 임상적 증상/징후, 조직검사, 실험실적 검사결과에도 주의를 기울여야 한다.

▪ **신장이식에서 사이클로스포린의 권장용량 :**

이 약은 정상용량(full dose)의 사이클로스포린과 함께 장기간 사용되어서는 안된다. 이 약이 투여된 신장이식환자에서 사이클로스포린의 노출감소는 신장기능을 개선시킨다.

시험 A2309 에서 얻어진 경험에 근거하여, 사이클로스포린의 노출 감소는 다음의 권고되는 전혈 중 최저 농도 범위에 따라 이식 후 즉시 시작되어야 한다.

<신장이식 시 권고되는 사이클로스포린의 목표 혈중 최저 농도 범위>

| 목표사이클로스포린 혈중 최저농도 Co(ng/ml) | 1 개월 | 2-3 개월 | 4-5 개월 | 6-12 개월 |
|--------------------------------|---------|--------|--------|---------|
| 이 약 투여군 | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

사이클로스포린 용량을 감소하기 이전에, 안정상태에서 에베로리무스의 전혈 중 최저농도가 3ng/ml 이상인지를 확인해야 한다.

신장이식 환자에서 12 개월 이후에 최저농도 25-50ng/ml 의 사이클로스포린과 함께 이 약을 투여한 자료는 제한적이다.

▪ **심장이식에서 사이클로스포린의 권장용량 :**

신장기능을 개선시키기 위해, 유지기에 있는 심장이식환자에서 사이클로스포린 용량이 감소되어야 한다. 신장기능 손상이 더 진행되거나 계산된 크레아티닌청소율(creatinine clearance)이 60ml/min 미만인 경우, 투여 용량이 조정되어야 한다.

심장이식환자에서, 사이클로스포린 용량은 사이클로스포린의 혈중 최저농도를 근거로 할 수 있다. 임상시험에서 이 약 3.0mg/day 투여군에서는 투여 후 1 개월부터, 1.5mg/day 투여군에서는

투여 후 3 개월부터 혈청 크레아티닌 수치가 아자치오프린 투여군에 비하여 3, 6, 9, 18, 24 개월 때 유의하게 증가되었다. 이 약을 정상용량의 사이클로스포린과 병용투여시 모든 환자에 대하여 신기능을 정기적으로 면밀하게 모니터링해야하며 혈청 크레아티닌농도의 상승을 보이는 환자에서는 사이클로스포린 용량 감소가 고려되어야 한다.

심장이식환자에서, 첫 3 개월에 사이클로스포린 혈중 최저농도가 175ng/ml 미만, 6 개월에 135ng/ml 미만, 6 개월 후에는 100ng/ml 미만일 때의 이 약의 투여와 관련된 자료는 제한적이다. 사이클로스포린의 용량을 감소하기 이전에, 안정상태에서 에베로리무스의 전혈 중 최저농도가 3ng/ml 이상인지를 확인해야 한다.

▪ **간 이식 시 타크로리무스의 권장용량 :**

간 이식 환자에서는 칼시뉴린과 연관된 신장 독성을 최소화할 수 있도록 타크로리무스의 투여량을 감소시켜야 한다. 이 약과 타크로리무스를 병용투여하기 시작한 후 약 3 주가 지난 시점부터 타크로리무스의 최저 혈중 농도가 3-5ng/ml 에 도달하도록 한다. 이 약을 타크로리무스의 정상 용량과 병용한 대조군 임상 시험은 없다.

▪ **흑인 :**

신장 이식의 경우, 생검으로 입증된 급성거부반응의 발생율은 비흑인에 비해 흑인에서 유의하게 더 높았다. 비흑인과 유사한 효능을 얻기 위해서, 흑인은 비흑인에 비하여 더 고용량이 요구될 수 있다는 것을 시사하는 제한적인 정보가 있다. 현재 흑인에 있어서 유효성 및 안전성 자료가 너무 제한적이어서 에베로리무스에 대한 특별 사용상 권장사항을 적용할 수 없다.

▣ **사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 면역 억제제의 관리:

칼시뉴린 억제제(사이클로스포린 또는 타크로리무스)와 병용 투여하지 않은 이 약의 사용과 관련된 자료는 제한적이다. 칼시뉴린 억제제를 계속해서 투여한 환자와 비교했을 때 칼시뉴린 억제제의 투여를 중단한 환자에서 급성거부반응 발생 위험의 증가가 관찰되었다.

이 약은 임상시험에서 마이크로에멀전 제형의 사이클로스포린 또는 타크로리무스, 바실릭시맙, 코르티코스테로이드와 병용 투여되었다. 이 약과 이 외의 다른 면역 억제제와의 병용에 대해서는 충분히 연구된 바 없다. 또한 이 약은 면역학적 고위험군에서 적절하게 연구되지 않았다.

2) 치모글로불린 유도과 병용:

치모글로불린 (rabbit anti-thymocyte globulin) 유도제를 이 약/ 사이클로스포린/스테로이드 요법과 병용투여하는 것은 주의하여야 한다. 심장이식에 대한 임상시험 중 심장이식 시 권장되는 혈중농도에서 치모글로불린을 이 약과 사이클로스포린 및 스테로이드와 같이 투여 받은 일부 그룹의 환자에게서 이식 후 석 달 이내에 중증의 감염이 발생하는 확률이 증가하였다. (신장이식을 받은 환자 대비) 이는 이식 전에 입원을 했었고 심실보조장치(ventricular assistance device)를 필요로 했던 환자들에게서 더 높은 사망률이

나타난 것과 관련성이 있고 그 환자들이 증강된 면역 억제에 특히 취약할 수 있다는 것을 시사한다.

3) 중증의 기회 감염

이 약을 포함하여 면역 억제제를 투여받고 있는 환자는 특히 기회감염성 병원균(세균성, 진균성, 바이러스성, 원충성)에 의한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 치명적인 감염과 패혈증이 보고된 적이 있다. 면역이 억제된 환자들에서 신장 이식 소실을 일으킬 수 있는 BK 바이러스 연관성 신장병증 및 잠재적으로 치명적인 JC 바이러스 연관성 진행다발성백질뇌증(PML)을 포함한 폴리오마바이러스 감염이 나타날 수 있다. 이러한 감염은 종종 사용되는 면역억제제의 총 양과 관련이 있는데, 신경계 증상 또는 악화된 신장 이식 기능을 보이는 면역 억제된 환자의 차등 진단시 고려되어야 한다. 이 약의 임상시험에서 이식 후, 특히 기회 감염의 위험이 증가한 환자들에게 사람폐포자충(*Pneumocystis jiroveci(carini)*) 폐렴과 거대세포바이러스(Cytomegalovirus(CMV))의 예방을 위한 항생제 사용이 권장되었다.

4) CYP3A4의 강력한 저해제 또는 유도제와의 상호작용:

치료상 이점이 위험을 상회하지 않는 한, 강력한 CYP3A4-저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신, 텔리스로마이신, 리토나비어)와 유도제(예, 리팜피신, 리파부틴)와의 병용투여는 권장되지 않는다. CYP3A4 유도제 또는 저해제와 병용투여할 때 그리고 이들 약물 투여 중단 후 에베로리무스의 전혈 중 최저 농도를 모니터링하는 것이 권장된다.

5) 림프종 및 다른 악성 종양:

이 약을 포함하여 면역억제 약물요법을 받는 환자는 림프종 또는 다른 악성종양, 특히 피부에서의 종양 발생위험이 증가한다. 절대적위험은 특정 약물의 사용보다는 면역억제의 강도 및 투여기간과 관련되는 것으로 보인다. 이 약을 투여하는 환자는 피부 종양에 대하여 정기적으로 모니터링되어야 하며 자외선 및 태양광으로부터의 노출 최소화와 태양광 차단제 사용이 권장된다.

6) 혈관 부종:

이 약은 혈관 부종 발생과 연관이 있었다. 보고된 환자의 다수가 이 약과 함께 ACE 저해제를 투여받았다.

7) 에베로리무스와 칼시뉴린 저해제에 의해 유도된 신기능 장애:

신장이식 및 심장이식 환자에서 이 약을 정상 용량의 사이클로스포린과 병용 투여하는 것은 신기능 장애의 위험을 증가시킨다. 신기능 장애를 피하기 위해 병용하는 사이클로스포린의 용량을 감소시켜야 한다. 혈청 크레아티닌 농도의 상승을 보이는 환자에서는 면역 억제 요법의 적절한 조정, 특히 사이클로스포린 용량 감소가 고려되어야 한다.

간 이식 임상 시험에서 이 약과 감량된 타크로리무스의 병용은 타크로리무스의 정상 용량을 투여했을 때와 비교하여 신장 기능을 악화시키지 않는다는 것이 관찰되었다.

모든 환자에서 정기적인 신기능 모니터링이 권장된다. 이 약을 신장 기능에 손상을 미치는 것으로 알려진 다른 약물들과의 병용 투여 시에는 더욱 주의해야 한다.

8) 단백뇨:

장기 이식 환자에서 칼시뉴린 저해제와 함께 이 약을 사용하는 것은 단백뇨를 증가시킬 수

있다. 위험은 이 약의 혈중농도가 더 높을 때 증가한다.

경증의 단백뇨가 있는 신장 이식 환자에서 칼시뉴린 저해제를 포함한 면역 억제제를 유지하는 동안, 칼시뉴린 저해제를 이 약으로 대체할 때 단백뇨가 악화되는것이 보고되었다. 이 약을 중지하고 칼시뉴린 저해제를 다시 사용하였을 때 가역성을 보였다. 이러한 환자에서 칼시뉴린 저해제에서 이 약으로 전환하여 사용할 때의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약을 투여 중인 환자는 단백뇨에 대해 모니터링 되어야 한다.

9) 신이식 혈전증 :

이식 소실을 유발하는 신장 동맥 및 정맥 혈전증의 위험 증가는 대부분이 이식 후 첫 30 일 이내에 보고되었다.

10)상처 치료 합병증 :

다른 mTOR 저해제와 같이 이 약은 추가적인 외과적 처치를 필요로 할 수 있는 상처 감염,상처 파열, 절개헤르니아(incisional hernia), 장액종(seroma), 체액 저류와 같은 이식 후 합병증의 발생을 증가시켜서 치료를 악화할 수 있다.

림프낭종이 신장 이식 환자에서 가장 빈번하게 보고되었으며 더 높은 체질량 지수를 보이는 환자에서 더 빈번하게 나타나는 경향이 있다. 심낭 삼출 및 흉막 삼출의 발생 빈도는 심장 이식 환자에서 증가되었고, 절개 헤르니아의 발생 빈도는 간이식 환자에서 증가되었다.

11)혈전성 미세 혈관 장애 :

칼시뉴린 저해제와 이 약을 함께 사용하는것은 칼시뉴린 저해제 유도성 혈전성 미세 혈관 병증/ 혈전성 혈소판 감소성 자반증 / 용혈성 요독성 증후군의 위험을 증가시킬 수 있다.혈액학적 파라미터가 모니터링 되어야 한다.

12)간질성 폐질환 / 비감염성 폐렴 :

폐 실질내 감염(폐렴) 그리고/또는 비감염성 병인의 섬유증, 몇몇의 치사를 수반하는 간질성 폐질환의 증례는 이 약물을 포함한 라파마이신과 그 유도체들을 투여 받는 환자에서 발생하였다. 감염성 폐렴과 증상이 지속적으로 나타나면서 항생제에 반응하지 않고 적절한 조사를 통해 감염, 종양 그리고 다른 비약물 원인을 제거한 환자는 간질성 폐질환(ILD) 진단을 고려하여야 한다. 대부분은 글루코코르티코이드 치료 유/무에 관계없이 이 약의 투여 중단 시 해소되었다. 그러나 사망 사례 또한 발생했다.

2.다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 에베로리무스, 시롤리무스(sirolimus) 또는 이 약의 다른 성분들에 알려진 과민성이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3.이상반응

이 약과 사이클로스포린의 병용 요법으로 신장 이식 환자 총 2,497 명을 대상(대조군이 없는 두 개의 임상시험을 포함하여)으로 5 개의 임상 시험이 수행되었고 심장 이식 환자 총 1,531 명을 대상으로 3 개의 임상 시험이 수행되었다. 이 약과 타크로리무스 병용 요법으로 간 이식 환자

719 명을 대상으로 한 한 개의 임상 시험이 수행되었다. 이상반응의 발생은 면역 억제 요법의 정도 및 지속기간에 의존적일 수 있다. 이 약과 정상 용량의 사이클로스포린 마이크로에멀전을 병용한 시험들에서, 혈청 크레아티닌 상승은 대조군의 환자들에서보다 더 빈번하게 관찰되었다. 감소한 용량의 사이클로스포린을 이 약과 투여한 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 평균 및 중앙값이 낮고, 혈청 크레아티닌의 상승이 덜 빈번하였다. 혈청 크레아티닌 상승을 제외하고, 감소한 사이클로스포린 용량을 투여한 임상시험에서 이 약의 안전성 양상은 정상용량의 사이클로스포린을 투여한 세 개의 pivotal 시험들에서 언급되었던 양상과 유사하였다. 그러나 전체적인 이상반응 반응률은 사이클로스포린 용량을 감소시켜 투여하였을 때 더 낮았다. 대조군 임상 시험에서 이 약과 다른 면역억제제를 함께 투여 받은 3,256 명의 피험자를 1년 이상 모니터링 했을 때, 피험자의 3.1%에서 악성 종양이 발생했다. 그 중 1.0%는 피부 악성 종양이 발생했고, 0.6%에서는 림프종 또는 림프과다증식질환이 발생했다. 아래 이상반응 발생 빈도는 이 약과 칼시뉴린 저해제(CNI) 및 코르티코스테로이드를 함께 투여한 이식 환자에 대한 12개월, 다기관, 무작위배정, 대조군 임상시험에서 관찰된 것이다. 모든 임상 시험은 이 약을 투여하지 않고 CNI 에 기반한 표준 요법으로 치료 받은 환자군을 포함하였다. 표 1 은 3 상 임상시험에서 관찰된 이 약과 관련가능성이 있거나 아마 관련된 것으로 예상되는 이상반응을 포함한다. 열거된 질환은 별다른 언급이 없다면, 이 약을 투여하지 않은 표준 치료 요법 군에서보다 이 약의 투여군에서 더 빈번하게 발생한 것이거나, 대조약(신장과 심장 이식 연구에서의 MPA(미코페놀산))에서 이상반응으로 알려진 증상과 같은 발생률로 알려진 것이다. 이상 반응 프로파일은 모든 이식 적응증에 걸쳐 대체로 일관되었다. 이 표는 MedDRA 표준장기등급에 따른 것이다. 이상반응은 다음의 카테고리에 따라 열거된다. 매우 흔하게(>1/10), 흔하게 (1/100>및 < 1/10), 흔하지 않게(1/1,000>및 < 1/100), 드물게(1/10,000>및 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000).

표 1. 임상 시험에서 발생한 이상반응이 발생한 환자 비율

| 효능효과에 따른 3 상 임상시험 경험 | | | | | | | |
|----------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | 신장 이식(A2309 시험) | | 심장 이식(A2310 시험) | | 간 이식(H2304 시험) | |
| 이상반응 | 빈도수 등급 | EVR9 1.5mg N=274 (100%) | MPA9 regimen N=273 (100%) | EVR 1.5mg N=279 (100%) | MPA regimen N=268 (100%) | EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%) | TAC ⁹ control N=241 (100%) |
| | | 감염 및 침습 | | | | | |
| 감염(박테리아, 진균,바이러스) | 매우 흔하게 | 173 (63.1) | 190 (69.6) | 174 (62.4) | 161(60.1) | 124 (50.6) | 104 (43.2) |
| 하기도 및 폐 감염 | 매우 흔하게 ¹ | 20 (7.3) | 15 (5.5) | 36 (12.9) | 32 (11.9) | 14 (5.7) | 14 (5.8) |

| | | | | | | | |
|--|------------------------|--------------|--------------|---------------|-----------|--------------|--------------|
| (폐렴포함) | | | | | | | |
| 상기도 감염 | 매우 흔하게 | 68 (24.8) | 76 (27.8) | 51 (18.3) | 63 (23.5) | 38 (15.5) | 32 (13.3) |
| 요로감염 | 매우 흔하게 ² | 68 (24.8) | 66 (24.2) | 22 (7.9) | 22 (8.2) | 21 (8.6) | 11 (4.6) |
| 폐혈증 | 흔하게 | 10 (3.6) | 9 (3.3) | 17 (6.1) | 7 (2.6) | 11 (4.5) | 8 (3.3) |
| 상처 감염 | 흔하게 | 6 (2.2) | 4 (1.5) | 1 (0.4) | 0 | 8 (3.3) | 0 |
| 악성 또는 비특이적 양성 신생물 | | | | | | | |
| 악성 또는 비특이적 종양 | 흔하게 | 4 (1.5) | 7 (2.6) | 12 (4.3) | 8 (3.0) | 5 (2.0) | 11 (4.6) |
| 비특이적 악성 피부 신생물 | 흔하게 | 3 (1.1) | 6 (2.2) | 5 (1.8) | 2 (0.7) | 0 | 3 (1.2) |
| 림프종/ 이식 후 림프세포증식 질환(PTLD) | 흔하지 않게 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 0 |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | | | | | |
| 빈혈/적혈구 감소증 | 매우 흔하게 | 72 (26.3) | 71 (26.0) | 117 (41.9) | 88 (32.8) | 23 (9.4) | 22 (9.1) |
| 백혈구 감소증 | 매우 흔하게 | 15 (5.5) | 44 (16.1) | 44 (15.8) | 94 (35.1) | 35 (14.3) | 17 (7.1) |
| 혈소판 감소증 | 매우 흔하게 | 8 (2.9) | 6 (2.2) | 31 (11.1) | 29 (10.8) | 14 (5.7) | 5 (2.1) |
| 범혈구감소증 | 흔하게 | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 9 (3.7) | 2 (0.8) |
| 혈전성 미세혈관병증 (혈전성 혈소판감소성 자반증/용혈성 요독성 증후군 포함) | 흔하게 | 4 (1.5) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 내분비 장애 | | | | | | | |
| 남성 성선기능저하증 (테스토스테론 감소, LH 및 FSH | 흔하지 않게 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |

| | | | | | | | |
|------------------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 증가) | | | | | | | |
| 대사 및 영양 장애 | | | | | | | |
| 고지혈증 (콜레스테롤 및 트리글리세리드) | 매우 흔하게 | 143 (52.2) | 105 (38.5) | 83 (29.7) | 60 (22.4) | 58 (23.7) | 23 (9.5) |
| 새로운 당뇨병의 발병 | 매우 흔하게 | 58 (21.2) | 68 (24.9) | 53 (19.0) | 52 (19.4) | 28 (11.4) | 29 (12.0) |
| 저칼륨혈증 | 매우 흔하게 | 33 (12.0) | 32 (11.7) | 36 (12.9) | 32 (11.9) | 7 (2.9) | 5 (2.1) |
| 정신 장애 | | | | | | | |
| 불면증 | 매우 흔하게 | 47 (17.2) | 43 (15.8) | 75 (26.9) | 54 (20.1) | 14 (5.7) | 19 (7.9) |
| 불안 | 매우 흔하게 | 26 (9.5) | 19 (7.0) | 42 (15.1) | 32 (11.9) | 11 (4.5) | 4 (1.7) |
| 신경계 장애 | | | | | | | |
| 두통 | 매우 흔하게 | 49 (17.9) | 40 (14.7) | 78 (28.0) | 63 (23.5) | 47 (19.2) | 46 (19.1) |
| 심장 장애 | | | | | | | |
| 심장막 삼출 | 매우 흔하게 ³ | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 111 (39.8) | 74 (27.6) | 1 (0.4) | 2 (0.8) |
| 빈맥 | 흔하게 | 14 (5.1) | 8 (2.9) | 18 (6.5) | 19 (7.1) | 5 (2.0) | 8 (3.3) |
| 혈관 장애 | | | | | | | |
| 고혈압 | 매우 흔하게 | 89 (32.5) | 89 (32.6) | 129 (46.2) | 127 (47.4) | 44 (18.0) | 38 (15.8) |
| 정맥혈전색전증 | 매우 흔하게 | 15 (5.5) | 8 (2.9) | 34 (12.2) | 22 (8.2) | 9 (3.7) | 3 (1.2) |
| 비출혈 | 흔하게 | 6 (2.2) | 3 (1.1) | 15 (5.4) | 7 (2.6) | 5 (2.0) | 1 (0.4) |
| 림프류 | 흔하게 ⁴ | 21 (7.7) | 16 (5.9) | 12 (4.3) | 6 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| 신장이식 조직혈전증 | 흔하게 | 6 (2.2) | 3 (1.1) | - | - | - | - |
| 호흡기, 흉부 및 종격 장애 | | | | | | | |
| 흉막 삼출 | 매우 흔하게 ¹ | 8 (2.9) | 5 (1.8) | 71 (25.4) | 58 (21.6) | 11 (4.5) | 11 (4.6) |
| 기침 | 매우 | 20 (7.3) | 30 (11.0) | 57 (20.4) | 42(15.7) | 15 (6.1) | 15 (6.2) |

| | | | | | | | |
|------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|
| | 흔하게 ¹ | | | | | | |
| 호흡곤란 | 매우 흔하게 ¹ | 20 (7.3) | 24 (8.8) | 47 (16.8) | 43 (16.0) | 15 (6.1) | 12 (5.0) |
| 간질성 폐질환 | 흔하지 않게 ⁵ | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 7 (2.5) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 위장관 장애 | | | | | | | |
| 설사 | 매우 흔하게 | 51 (18.6) | 54 (19.8) | 51 (18.3) | 63 (23.5) | 47 (19.2) | 50 (20.7) |
| 구역 | 매우 흔하게 | 81 (29.6) | 86 (31.5) | 58 (20.8) | 71 (26.5) | 33 (13.5) | 28 (11.6) |
| 구토 | 매우 흔하게 | 40 (14.6) | 60(22.0) | 29 (10.4) | 42 (15.7) | 14 (5.7) | 18 (7.5) |
| 복통 | 매우 흔하게 | 50 (18.2) | 67(24.5) | 32 (11.5) | 38 (14.2) | 45 (18.4) | 35 (14.5) |
| 입인두 통증 | 흔하게 | 14 (5.1) | 10 (3.7) | 17 (6.1) | 10 (3.7) | 13 (5.3) | 5 (2.1) |
| 체장염 | 흔하게 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (1.4) | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.8) |
| 위염/구강궤양 | 흔하게 | 24 (8.8) | 7 (2.6) | 23 (8.2) | 13 (4.9) | 23 (9.4) | 3 (1.2) |
| 간-담관계 장애 | | | | | | | |
| 비감염 간염 | 흔하지 않게 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 5 (2.0) | 5 (2.1) |
| 황달 | 흔하지 않게 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 2 (0.8) | 5 (2.1) |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | | | | | | |
| 여드름 | 흔하게 | 26 (9.5) | 23(8.4) | 21 (7.5) | 28 (10.4) | 4 (1.6) | 0 |
| 혈관 부종 | 흔하게 ⁶ | 11 (4.0) | 10 (3.7) | 14 (5.0) | 7 (2.6) | 3 (1.2) | 3 (1.2) |
| 발진 | 흔하게 | 13 (4.7) | 17 (6.2) | 15 (5.4) | 17 (6.3) | 9 (3.7) | 9 (3.7) |
| 근골격계 및 결합 조직 장애 | | | | | | | |
| 근육통 | 흔하게 | 15 (5.5) | 10 (3.7) | 20 (7.2) | 18 (6.7) | 7 (2.9) | 4 (1.7) |
| 관절통 | 흔하게 | 25 (9.1) | 26 (9.5) | 17 (6.1) | 23 (8.6) | 17 (6.9) | 18 (7.5) |
| 신장 및 뇨 장애 | | | | | | | |
| 단백뇨 | 흔하게 ² | 25 | 20 (7.3) | 9 (3.2) | 4 (1.5) | 7 (2.9) | 2 (0.8) |

| | | | | | | | |
|-------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | | (9.1) | | | | | |
| 신세뇨관 괴사 | 흔하게 ⁷ | 15 (5.5) | 13 (4.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| 생식계 및 유방 장애 | | | | | | | |
| 발기 부전 | 흔하게 | 10 (5.7) | 5 (2.7) | 15 (6.7) | 7 (3.2) | 3 (1.7) | 5 (2.8) |
| 전신 장애 및 투여 부위 상태 | | | | | | | |
| 통증 | 매우 흔하게 | 27 (9.9) | 27 (9.9) | 43 (15.4) | 33 (12.3) | 8 (3.3) | 10 (4.1) |
| 발열 | 매우 흔하게 | 51 (18.6) | 41 (15.0) | 46 (16.9) | 40(14.9) | 32 (13.1) | 25 (10.4) |
| 말초 부종 | 매우 흔하게 | 123 (44.9) | 108 (39.6) | 124 (44.4) | 103 (38.4) | 43 (17.6) | 26 (10.8) |
| 치유 부전 | 매우 흔하게 | 89 (32.5) | 77 (28.2) | 55 (19.7) | 52 (19.4) | 27 (11.0) | 19 (7.9) |
| 절개창탈장 | 흔하게 | 5 (1.8) | 3 (1.1) | 9 (3.2) | 4 (1.5) | 17 (6.9) | 13 (5.4) |
| 검사치 이상 | | | | | | | |
| 간효소 이상 | 흔하게 ⁸ | 6 (2.2) | 12 (4.4) | 6 (2.2) | 5 (1.9) | 16 (6.5) | 24 (10.0) |

¹ 신장과 간 이식 환자에서 흔하게 나타남

² 심장과 간 이식 환자에서 흔하게 나타남

³ 심장 이식 환자의 경우

⁴ 신장과 심장 이식 환자의 경우

⁵ 간질성 폐질환(ILD)에 대한 SMQ 기반의 조사는 위의 표에서 보여지듯이 임상시험에서의 ILD 빈도 수를 보여줌. 이런 넓은 범위의 조사는 또한 감염과 같이 연관된 증상에 의해 발생하는 증례를 포함함. 이 표에서 제시하는 빈도 수 등급은 알려진 증례에 대하여 의학 적 검토 후에 도출된 것임.

⁶ACE 저해제를 병용 투여한 환자에서 대부분 나타남.

⁷ 신장 이식 환자의 경우

⁸이 표에서 제시한 상승된 AST, ALT, GGT 빈도 수는 연구를 통하여 효소 레벨을 검토하여 프로트롬빈 시간 간기능 검사 이상으로부터 도출되었음.

⁹ EVR : Everolimus (에베로리무스), MPA : Sodium Mycophenolate (미코페놀레이트 나트륨), TAC : Tacrolimus (타크로리무스)

신장이식 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 2 개의 3 상

임상시험[B201(N=588),B251(N=583)]에서 치명적이지 않은 중대한 이상반응(nonfatal serious

adverse event)의 발생률은 에베로리무스 1.5mg, 3mg 투여군에서 용량 상관성 있게 대조군보다 높게 나타났다. 에베로리무스 1.5mg, 3mg 을 투여한 환자에서 이상반응으로 인한 투여중단률은 미코페놀레이트모페틸(MMF) 투여군 보다 에베로리무스 투여군에서 높았다.

- 시판 후 자발적 보고에 의해 알려진 이상반응

다음의 이상반응은 자발적 증례 보고와 문헌에서 발췌된 증례를 통해 이 약의 시판 후 사용으로부터 확인되었다. 이들 반응은 불분명한 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가가 가능하지 않으므로 빈도 수를 알 수 없는 카테고리로 분류된다. 다음의 표에 기술된 이상반응은 MedDRA 의 계통 장기 등급에 따른 것이다. 각각의 계통 장기 등급 내에서, 심각성이 감소하는 순서로 나열되어 있다.

| 혈관 장애 | 백혈구파괴혈관염 |
|-----------------|----------|
| 호흡기, 흉부 및 종격 장애 | 폐포단백증 |
| 피부 및 피하조직 장애 | 홍색피부증 |

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 9년 동안 425 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 37.41%(159/425 명, 총 390 건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.82%(46/425 명, 총 67 건)로 혈중크레아티닌증가 1.65%(7/425 명, 7 건), 이식거부 1.41%(6/425 명, 6 건), 폐렴 0.94%(4/425 명, 4 건), 요로감염 0.71%(3/425 명, 4 건), 림프류 0.71%(3/425 명, 3 건), 급성 신우신염 0.47%(2/425 명, 4 건), 설사, 위장염, 인플루엔자 각 0.47%(2/425 명, 2 건), 기관지폐렴, 이식손실 등 0.24%(1/425 명, 2 건), 감염성대장염, 거미막하출혈, 골괴사, 경련, 기도감염, 뇌경색, 대퇴골 경부골절, 두근거림, 두통, 발열, 빈혈, 상부위장관출혈, 신세뇨관장애, 신장괴사, 압박골절, 위염, 인두염, 일산화탄소중독, 장액종, 출혈, 출혈시간지연, 클로스트리듐디피실리장염, 폐포자충폐렴, 포도상구균 상처감염, 핏뇨, 하부위장관출혈, 항문농양, 후두염, 흡인성폐렴 각 0.24%(1/425 명, 총 1 건)가 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 3.29%(14/425 명, 총 16 건)로 이식거부 0.94%(4/425 명, 4 건), 림프류 0.71%(3/425 명, 3 건), 폐렴 0.47%(2/425 명, 2 건), 감염성대장염, 급성 신우신염, 위장염, 인플루엔자, 항문농양, 신장괴사, 혈중크레아티닌증가 각 0.24%(1/425 명, 총 1 건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.12%(77/425 명, 총 134 건)로 변비 1.41%(6/425 명, 6 건), 가려움증, 소화불량 각 1.18%(5/425 명, 5 건), 골다공증 각 0.94%(4/425 명, 4 건), 급성 신우신염 0.71%(3/425 명, 5 건), 골감소증, 어지러움 0.71%(3/425 명, 3 건), 가슴통증, 감염성대장염, 구내염, 두드러기, 말초동맥 폐쇄성 질환, 사지통증, 월경과다, 위장염, 떨림, 콧물, 혈중부갑상샘호르몬증가 각 0.47%(2/425 명, 2 건), 가슴불편함, 간지방증, 감각이상, 감각저하, 거미막하출혈 등이 각 0.24%(1/425 명, 1 건) 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 3.76%(16/425 명, 총

19 건)로 급성 신우신염 0.47%(2/425 명, 2 건), 가려움증, 감염성대상포진, 귀감염, 근육의 석회화, 근육약화, 구내염, 두드러기, 모낭염, 방광염, 빈뇨증, 숨냄새, 신장괴사, 어지러움, 위장염, 전신성홍반성루푸스, 종기, 항문농양 각 0.24%(1/425 명, 1 건)가 보고되었다.

※ 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근골격계: 골다공증
- 소화기계: 위장염, 대장염
- 비뇨생식기계: 신우신염, 수신증.

4.일반적 주의

1)간 기능 장애

간기능이 손상된 환자들에서 에베로리무스의 전혈중 최저 농도(CO)를 면밀히 모니터링하고 에베로리무스의 용량을 조절하는 것이 권장된다.

2)고지혈증

장기 이식 환자에서 이 약과 마이크로에멀전 제형의 사이클로스포린 또는 타크로리무스의 병용 투여는 치료를 필요로 할 수 있는 혈청 중 콜레스테롤 및 중성지방 증가와 연관이 있었다. 이 약을 투여 받는 환자는 고지혈증에 대해 모니터링 되어야 하며 필요할 경우 혈중 지질을 낮추는 약물을 투여하고 적절한 식이 조절을 해야 한다. 이 약을 포함한 면역 억제 요법을 시작하기 전에 고지혈증으로 확진 받은 환자들에서는 치료상의 위험과 이익을 고려해야 한다. 유사하게, 중증의 난치성 고지혈증을 가진 환자에서는 이 약의 치료지속에 대한 위험/이점이 재평가되어야 한다. HMG-CoA reductase 저해제 그리고/또는 fibrate 와 함께 이 약을 투여하고 있는 환자에서는 이들 약물의 사용상 주의사항에 표기된 횡문근 용해 및 기타 이상반응의 발생가능성에 대해 모니터링되어야 한다.

3)새로운 당뇨병의 발병(New onset diabetes mellitus)

이 약은 이식 후 새로운 당뇨병 발병의 위험을 증가시키는 것으로 보인다. 이 약으로 치료되는 환자들에서 혈당이 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

4)남성 불임

mTOR 저해제로 치료받는 환자들에서 가역성 무정자증 및 정자 부족증에 대한 문헌적 보고가 있다. 전임상 독성 자료에서는 이 약이 정자 발생을 줄일 수 있음을 보여주고 있으므로 이 약의

지속적인 사용에 대한 잠재적인 위험으로 남성 불임이 고려되어야 한다.

5) 빈혈

이식 환자에 대한 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 임상시험 결과, 이 약 투여군에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치가 아자티오프린 투여군에 비하여 유의하게 감소되었고 모든 용량에서 빈혈의 발생률이 대조군보다 높게 나타났다.

6) 신독성

신장이식 환자에 대하여 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)과 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드를 병용투여하여 미코페놀레이트 모페틸(MMF)을 대조로 한 2 개의 임상시험 결과, 이 약 3.0mg/day 투여군에서는 투여 후 3 개월부터, 1.5mg/day 투여군에서는 투여 후 6 개월부터 혈청 크레아티닌 수치가 대조약(미코페놀레이트 모페틸) 투여군에 비하여 유의하게 증가되었고 이는 용량 상관성이 있었다. 신장이식 환자에서 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)과 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드를 병용투여하여 아자티오프린을 대조로 비교한 임상시험 결과, 이 약 3.0mg/day 투여군에서는 투여 후 1 개월부터, 1.5mg/day 투여군에서는 투여 후 3 개월부터 혈청 크레아티닌 수치가 아자티오프린 투여군에 비하여 3, 6, 9, 18, 24 개월 때 유의하게 증가되었다.

7) 신장이식 환자에게 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의

미코페놀레이트모페틸(MMF)을 대조로 한 2 개의 임상시험[시험 B201(N=588) ; 시험 B251(N=583)]이 실시되었다. 2 개의 임상시험에서 이식 후 6 개월 때 유효성 실패율(생검으로 확진된 급성거부반응, 이식소실 및 사망, 이식소실, 사망, 추적실패율)은 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)에서 대조약(미코페놀레이트모페틸, MMF) 투여군과 대등한 유효성을 나타내었고, 12 개월 때 측정된 이식소실, 사망, 추적실패율은 3.0mg/day 투여군에서 대조약(MMF) 투여군과 대등한 효과를 나타내었으나, 한 개의 임상시험(시험 B251)에서 1.5mg/day 투여군의 12 개월 때 측정된 이식소실, 사망, 추적실패율은 대조약보다 유의하게 높았다. 신장이식 환자에서 에베로리무스 3.0mg/day 투여시 1.5mg/day 용량에 대한 효력의 이점은 확립되지 않았으며 에베로리무스 3.0mg/day 을 투여받은 환자에서는 1.5mg/day 및 MMF 를 투여받은 환자보다 내약성이 좋지 않았으며 이식 후 6 개월 때 이 약 투여군(1.5mg/day, 3mg/day)에서 MMF 투여군보다 높은 사망률을 나타내었다[시험 B201 : 에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day, MMF 투여군에서 각각 9 례(4.6%), 7 례(3.5%), 3 례(1.5%); 시험 B205: 에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day, MMF 투여군에서 각각 5 례(2.6%), 6 례(3.1%), 2 례(1.0%)].

8) 신장이식 환자를 대상으로 아자티오프린을(AZA)을 대조로 하여 실시된 이

약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 임상시험(n=634) 결과, 1 차 유효성 평가변수[이식 후 6 개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응, 혈액학적 요소(hemodynamic compromise)와 관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)이 대조약(AZA) 투여군보다 우월함을

입증하였으나, 이식 후 6 개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응을 제외한 유효성 평가변수[혈역학적 요소(hemodynamic compromise)와 관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서는 대조군과 차이가 없는 결과를 나타내었다. 심장이식 환자에서 에베로리무스 1.5mg/day 투여군보다 3.0mg/day 용량 투여군에서 효력의 이점이 있었으나 에베로리무스 3.0mg/day 을 투여받은 환자에서는 1.5mg/day 및 아자티오프린을 투여받은 환자보다 내약성이 좋지 않았고 투여군간 유사한 사망률을 나타내었다[에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day, AZA 투여군에서 각각 13례(6.2%), 14례(6.6%), 12례(5.6%)]. 치명적이지 않은 중대한 이상반응 발생율은 3mg/day 투여군에서 용량과 상관성 있게 나타났다.

9) 운전 및 기계조작에 대한 영향

운전 및 기계 사용능력에 대한 영향에 대해 실시된 시험은 없었다.

5. 상호작용

에베로리무스는 주로 간에서 CYP3A4 에 의해서 그리고 어느 정도는 장벽에서 대사되며, 다중약물 유출 펌프인 P-glycoprotein 의 기질이다. 따라서 전신적으로 흡수되는 에베로리무스의 흡수와 이후 제거는 CYP3A4 그리고/또는 P-glycoprotein 에 영향을 미치는 약물들에 의해 영향을 받을 수 있다.

1) 상호작용이 관찰되어 병용투여가 권장되지 않는 약물

가. 리팜피신(CYP3A4 유도제) :

건강한 피험자에 여러 용량의 리팜피신을 전 투여한 후 이 약을 단회투여할 때, 에베로리무스의 청소율(clearance)은 약 3 배 증가되었으며 Cmax 는 58%, AUC 는 63% 감소되었다.

리팜피신과의 병용투여는 권장되지 않는다.

나. 케토코나졸(CYP3A4 저해제) :

건강한 피험자에 여러 용량의 케토코나졸을 전 투여한 후 이 약을 단회 투여할 때, 에베로리무스의 Cmax 는 3.9 배, AUC 는 15 배까지 증가하였다.

2) 상호작용이 예상되어 병용투여가 권장되지 않는 약물

가. CYP3A4 의 강력한 저해제, 유도제 : 강력한 CYP3A4 저해제와/또는 유도제와의 병용치료는 권장되지 않는다. (예, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신, 텔리트로마이신, 리토나비어 와/또는 리팜피신, 리파부틴)

3) 다음의 약물은 상호 작용이 관찰되었으므로, 사용 시 고려되어야 한다.

가. 이 약의 사용에 영향을 미치는 상호작용

-사이클로스포린(CYP3A4/PgP 저해제) :

에베로리무스의 생체이용율은 사이클로스포린과의 병용투여에 의해 유의하게 증가하였다.

건강한 피험자에게 단회투여한 시험에서, 에베로리무스 단독투여시와 비교할 때,

사이클로스포린 마이크로에멀전은 에베로리무스 AUC 를 168%(46-365%), Cmax 를

82%(25-158%) 증가시켰다. 사이클로스포린의 용량이 변경될 경우 에베로리무스 용량 조절이 필요할 수 있다.

-에리트로마이신 (CYP3A4 저해제) :

건강한 피험자에 여러 용량의 에리트로마이신을 전 투여한 후 이 약을 단회 투여할 때, 에베로리무스 의 Cmax 는 2 배, AUC 는 4.4 배까지 증가시켰다.

-베라파밀 (CYP3A4 저해제) :

건강한 피험자에 여러 용량의 베라파밀을 전 투여한 후 이 약을 단회 투여할 때, 에베로리무스의 Cmax 는 2.3 배, AUC 는 3.5 배까지 증가시켰다.

나. 다른 약물에 영향을 미치는 상호작용

- 아토르바스타틴(CYP3A4 의 기질)과 프라바스타틴(PgP 의 기질) :

건강한 피험자에 아토르바스타틴 또는 프라바스타틴과 함께 이 약을 단회투여했을 때, 임상적으로 관련된 정도까지는 혈장에서 총 HMG-CoA 환원효소의 생물반응성 뿐만 아니라 아토르바스타틴, 프라바스타틴과 에베로리무스의 약물동태에 영향을 미치지 않았다. 하지만 이들 결과들은 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제에 대해 외삽할 수는 없다. 환자는 횡문근 용해증의 발생과 HMG-CoA 환원효소 저해제의 사용상 주의사항에 언급된 다른 이상반응의 발생에 대해 모니터링 되어야 한다.

- 미다졸람 (CYP3A4A 의 기질) :

약물 상호작용 시험에서 23 명의 건강한 피험자는 미다졸람 4mg 을 제 1 주기에 단회 투여 받았다. 제 2 주기에, 같은 피험자에게 에베로리무스 10mg 을 1 일 1 회, 5 일간 투여하고 4mg 의 미다졸람을 에베로리무스 마지막 용량과 함께 단회 투여 했다. 이때 미다졸람의 혈중 최고 농도(Cmax)는 1.25 배 (90%CI, 1.14-1.37), AUC 는 1.30 배 (90%CI, 1.22-1.39) 증가했다. 미다졸람의 혈중 반감기는 변하지 않았다. 이 연구는 에베로리무스가 CYP3A4 의 약한 저해제임을 보여주었다.

4) 다음의 약물은 상호 작용이 예상되므로, 사용 시 고려되어야 한다.

가. 이 약의 사용에 영향을 미치는 상호작용

-CYP3A4 의 중등도 유도제 : CYP3A4 유도제는 에베로리무스의 대사를 증가시키고 에베로리무스의 혈중농도를 감소시킬 수 있다.(예. St. John's wort(Hypericum perforatum), 향경련제(예, 카르바마제핀) 페노바르비탈, 페니토인, 항 HIV 약물 (예, 에파비렌즈, 네비라핀))

-CYP3A4 의 중등도 저해제 : CYP3A4 와 PgP 중등도 저해제는 에베로리무스 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.(예. 항진균 약물 : 플루코나졸, 칼슘채널차단제 : 니카르디핀, 딜티아젠클, 단백질분해효소 저해제 : 넬피나비어, 인디나비어, 암프레나비어).

-PgP 저해제 : P-glycoprotein 저해제는 장세포로부터의 에베로리무스의 유입을 증가시키며 혈중 에베로리무스 농도를 증가시킬 수 있다.

-CYP3A4 와 CYP2D6 기질 : 생체외에서, 에베로리무스는 CYP3A4 와 CYP2D6 저해제의 경쟁적 저해제이며 이들 효소들에 의해 제거되는 약물농도를 잠재적으로 증가시킨다. 따라서 좁은 치료역을 가지고 있는 CYP3A4 및 CYP2D6 의 기질과 에베로리무스를 병용투여할 때는 주의하여야 한다. 모든 생체내에서(in vivo) 상호작용 시험은 사이클로스포린과 병용투여하지 않은 상태로 실시되었다.

5) 자몽과 자몽주스는 cytochrome P450 과 PgP 활성화에 영향을 주므로 복용하지 말아야 한다.

6) 백신

면역억제제는 백신반응에 영향을 줄 수 있으며 이 약으로 치료하는 기간중에 투여된 백신의 효과는 평소보다 더 낮을 수 있다. 생백신의 사용은 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임여성

가임여성이 이 약을 투여받고 있을 때 그리고 약물투여 중단 후 8 주까지는 매우 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고되어야 한다.

2) 임부에 대한 투여

임신여성에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물시험에서 배자/태자독성을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려진 바 없다. 이 약의 투여시 잠재적 이점이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는다면 임신여성에게 투여되어서는 안된다.

3) 수유부에 대한 투여

에베로리무스가 사람의 모유로 배설되는지 여부는 알려진 바 없다. 동물시험에서 에베로리무스 그리고/또는 이의 대사체는 수유 랫드의 모유로 쉽게 배설되었다. 따라서 이 약을 복용하는 여성은 수유해서는 안된다.

4) 수태능

mTOR 저해제로 치료받는 환자들에서 가역성 무정자증 및 정자 부족증에 대한 문헌적 보고가 있다.

7. 과량투여시의 처치

동물시험에서, 에베로리무스는 낮은 급성 독성 가능성을 보였다. 마우스 또는 랫드에서 2,000mg/kg(한계시험)을 단회경구투여한 후 어떠한 치사율 또는 중증의 독성이 관찰되지 않았다. 사람에서 과용량에 대해 보고된 경험은 매우 제한적이지만, 2 세 소아가 1.5mg 의 에베로리무스를 사고로 복용한 경우가 있었으며 어떠한 이상 반응도 관찰되지 않았다. 25mg 까지의 단회투여용량이 이식환자에게 투여되어 수용할 만한 급성 내성을 보인 바가 있다. 일반적인 보조치료법이 모든 과복용 환자에서 초기에 적용되어야 한다.

8. 적용상의 주의

이 약은 통째로 복용되어야 하며 복용 전에 분쇄되어서는 안된다.

9. 기타

1) 변이원성, 발암성에 대한 영향

유전독성시험결과 clastogenic 또는 돌연변이유발 활성이 없었다. 마우스 및 랫드에게 2 년간 이 약을 투여한 결과 측정된 임상 노출도의 각각 8.6 배 또는 0.3 배에 해당하는 고용량에서 종양발생 가능성을 나타내지 않았다.

2) 랫드에 대한 수태능 시험에서 이 약 0.5mg/kg 이상의 용량에서 고환의 형태에 영향이 있었고

정자의 운동성, 정자 머리수, 혈장 중 테스토스테론 수치가 치료역 범위 이내인 5mg/kg 에서 감소되었고 수컷의 수태능이 감소되었다. 암컷의 수태능은 영향받지 않았으나 에베로리무스는

태반을 통과하여 태자독성을 나타내었다. 랫드에서 에베로리무스는 치사율을 나타내고 태자의 체중을 감소시키는 치료범위 이하의 전신 노출시 배태자 독성을 나타내었다. 0.3mg/kg, 0.9mg/kg 용량에서 골격 변형 및 기형(예. 흉골열; sternal cleft)의 발생률이 증가되었다. 토끼에서 흡수(resorption)지연 증가로 인하여 명백한 배자독성이 있었다.

▶ **저장방법**

기밀용기, 30℃이하에서 차광하여 습기를 피해 저장

▶ **최종개정년월일**

2016-01-08
